

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) № de publication :

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 390 428

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 78 12933

(54) Nouveaux composés polyéniques, leur préparation et leur application en tant que médicaments.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). **C 07 C 175/00; A 61 K 31/00.**

(22) Date de dépôt 2 mai 1978, à 15 h 17 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée dans le Grand-Duché de Luxembourg
le 4 mai 1977, n. 77.254 au nom de la demanderesse.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 49 du 8-12-1978.

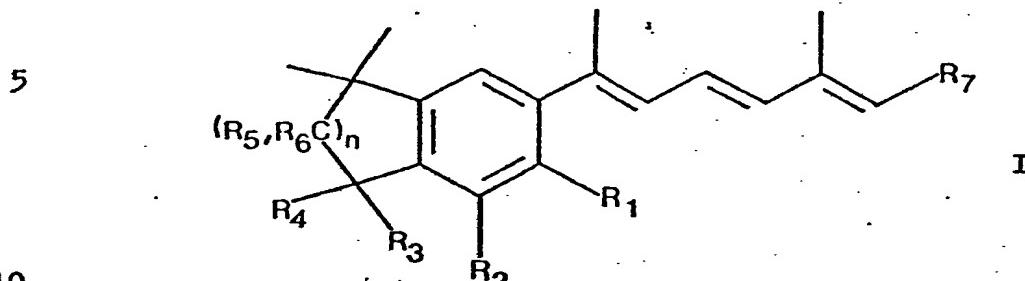
(71) Déposant : **F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. Société anonyme, résidant en Suisse.**

(72) Invention de : Peter Loeliger.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : **Cabinet Reginbeau, Corre, Paillet, Martin et Schrimpf.**

La présente invention concerne de nouveaux composés polyéniques de formule générale



dans laquelle R_1 et R_2 représentent de l'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur ou un halogène, R_3 , R_4 , R_5 et R_6 représentent de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R_7 représente un groupe hydroxyméthyle, alcoxyméthyle inférieur, alcanoyloxyméthyle inférieur, carboxyle, alcoxycarbonyle inférieur, mono-alkylcarbamoyle inférieur ou dialkylcarbamoyle inférieur et n est égal à 1 ou 2.

On préfère les composés de formule (I) dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 et R_6 représentent de l'hydrogène.

On préfère en outre ceux de ces composés pour lesquels R_1 et R_2 représentent de l'hydrogène ou un groupe alcoxy inférieur. Des restes R_7 préférés sont les restes alcoxycarbonyle inférieurs et alkylcarbamoyle inférieurs.

Des groupes alkyle et les restes alkyle des groupes alcoxy, alcoxyméthyle et alcoxycarbonyle contiennent principalement jusqu'à 6 atomes de carbone. Ils peuvent être ramifiés ou non et ce sont par exemple des groupes méthyle, éthyle, isopropyle ou 2-méthylpropyle.

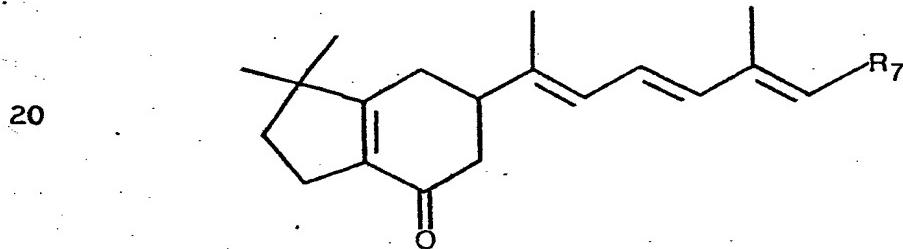
Les groupes alcanoyloxy dérivent de préférence d'acides alcanecarboxyliques inférieurs contenant 2 à 6 atomes de carbone, par exemple des acides acétique, propionique ou pivalique.

Des exemples de groupes alkylcarbamoyle ou dialkylcarbamoyle sont les groupes méthylcarbamoyle, éthylcarbamoyle ou diéthylcarbamoyle.

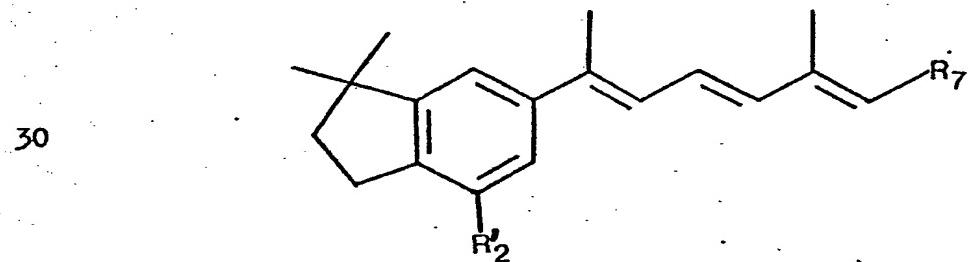
Des composés conformes à l'invention sont, par exemple, - l'acide tout trans-7-(1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl)-3-méthyocta-2,4,6-triène-1-carboxylique, son ester éthylique et son éthylamide,

- l'acide tout trans-7-(6-méthoxy-1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylique et son ester éthylique,
- l'acide tout trans-7-(3,3-diméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylique et son ester éthylique,
- 5 - l'acide tout trans-7-(7-méthoxy-3,3-diméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylique et son ester éthylique,
- l'acide tout trans-7-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylique et son ester éthylique et
- 10 - l'acide tout trans-7-(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylique et son ester éthylique.

Le procédé suivant l'invention pour la préparation des nouveaux composés de formule (I) précitée est caractérisé par le fait que l'on transforme, de manière connue en soi, un composé de formule générale

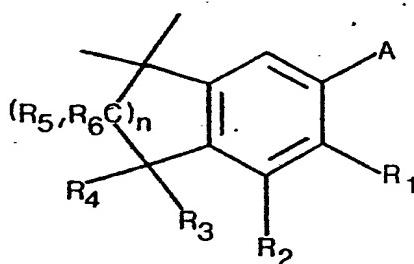


25 dans laquelle R₇ a la signification précitée, en un composé de formule générale



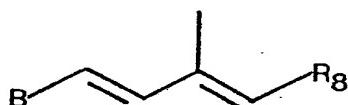
35 dans laquelle R'2 représente de l'hydrogène ou un groupe alcoxy inférieur et R₇ a la signification précitée, ou que l'on fait réagir un composé de formule générale

5



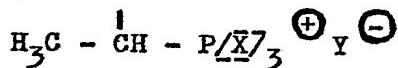
IV

10



V

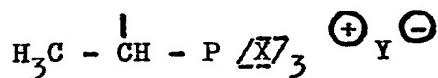
15 formules dans lesquelles R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n ont les significations précitées et ou bien A représente un groupe 1-(triarylphosphonium)-éthyle de formule



20 Θ désignant un reste aryle et Y^- l'anion d'un acide organique ou minéral, et B représente le groupe formyle, ou bien A représente le groupe acétyle et B représente un groupe dialcoxyphosphinylméthyle de formule $-\text{CH}_2 - \text{P}(\text{Z})_2^- \text{O}$ dans laquelle Z désigne un groupe alcooxy

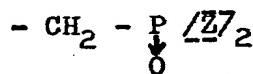
25 inférieur, R_8 , pour autant que B représente un groupe dialcoxyphosphinylméthyle, représente un groupe carboxyle, alcoxycarbonyle inférieur, mono-alkylcarbamoyle inférieur ou dialkylcarbamoyle inférieur et R_8 , pour autant que B représente le groupe formyle, représente en outre un groupe alcoxyméthyle inférieur ou un groupe alcanoxyloxyméthyle inférieur, pour former un composé de formule générale (I), et que, si on le désire, on transforme un acide carboxylique ainsi obtenu en un ester carboxylique ou en un amide, ou un ester ainsi obtenu en un acide carboxylique, ou l'on réduit en l'alcool correspondant, un acide carboxylique ou un ester carboxylique ainsi obtenus et l'on estérifie ou éthérifie éventuellement celui-ci.

30 Les groupes aryle désignés par X dans le groupe 1-(triarylphosphonium)-éthyle de formule



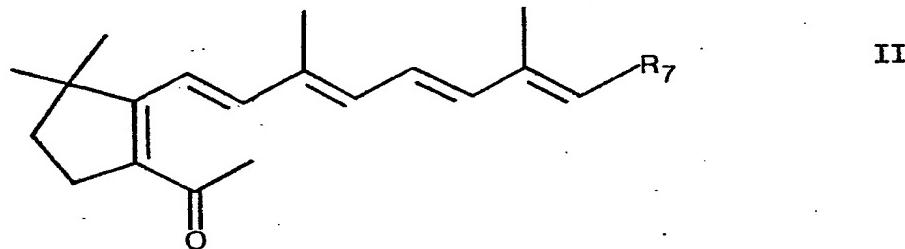
comprènnent d'une manière générale tous les restes aryle connus mais, en particulier, des restes mononucléaires tels que phényle, alkylphényle inférieurs ou alcoxyphényle inférieurs, tels que tolyle, xylle, mésityle ou p-méthoxyphényle. Parmi les anions Y d'acides minéraux, on préfère l'anion chlore, l'anion brome ou l'anion hydro-sulfate et, pour les anions Y d'acides organiques, on préfère l'anion tosyloxy.

10 Les groupes alcoxy désignés par Z dans les groupes dialcoxy-phosphinylméthyle de formule

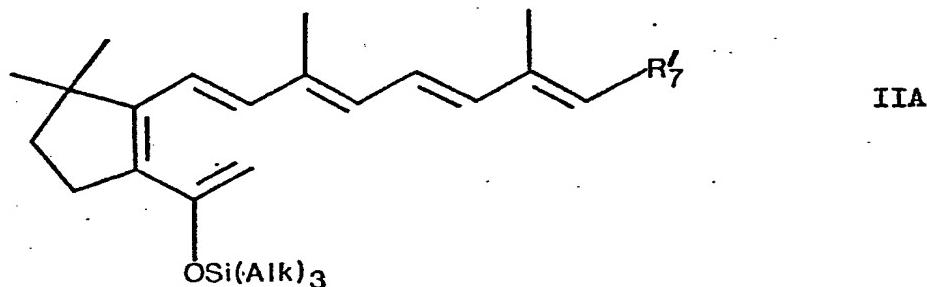


15 sont surtout des groupes alcoxy inférieurs comportant 1 à 6 atomes de carbone, tels que les groupes méthoxy ou éthoxy.

Les matières premières de formule (III) utilisées dans la mise en oeuvre de la première variante du procédé sont des composés nouveaux. On peut les obtenir par exemple en transformant d'abord 20 un composé de formule générale



25 dans laquelle R₇ a la signification précitée, par réaction avec un trialkylhalogénosilane, par exemple avec du triméthylchlorosilane, en présence d'une base, de préférence une amine telle que la triéthylamine, en un éther silylique intermédiaire de formule générale

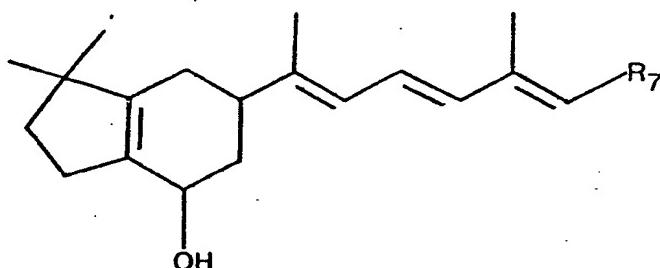


5 dans laquelle Alk représente un reste alkyle inférieur et R₇ désigne un groupe trialkylsiloxytéthyle à restes alkyle inférieurs, un groupe alcoxyméthyle, un groupe alcanoyloxyméthyle, un groupe trialkylsiloxy carbonyle à restes alkyle inférieurs, un groupe alcoxycarbonyle ou un groupe mono-alkylcarbamoyle ou dialkylcarbamoyle à restes alkyle inférieurs et en cyclisant en la cétone de départ, de formule (III), ce composé de formule (II A) par chauffage dans un solvant, de préférence par chauffage à environ 150°C dans du diméthylformamide, avec élimination de trialkylsilanol.

10 On peut de diverses manières transformer la cétone de formule (III), ainsi obtenue, en le composé final de formule (IA).

Une première méthode consiste à réduire la cétone de formule (III), de manière connue en soi, en l'alcool correspondant, de formule générale

15



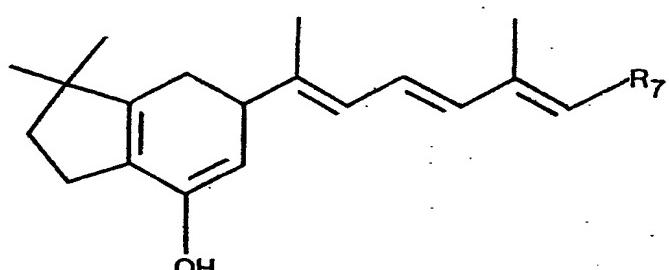
20

dans laquelle R₇ a la signification précitée, à déshydrater intermédiairement cet alcool et enfin à déshydrogénérer en le composé final de formule (IA) dans laquelle R₂' représente de l'hydrogène.

25

Suivant un autre mode de réalisation, on éthérifie l'énone de formule générale

30



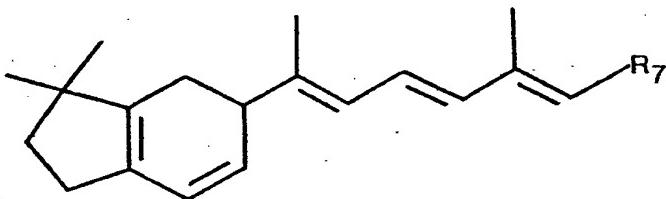
35

dans laquelle R₇ a la signification précitée, énol en équilibre avec la cétone de formule (III), et l'on déshydrogène cet ether en le composé final de formule (IA) dans laquelle R₂ représente un groupe alcoxy inférieur.

La réduction précitée de la cétone de formule (III), dans laquelle R₇ a l'une des significations précitées à l'exclusion du groupe carboxyle, pour former l'alcool correspondant de formule (III B) est effectuée avantageusement au moyen d'un hydrure métallique complexe, en présence d'un solvant et à basse température. Parmi ces hydrures métalliques complexes, on préfère ceux qui réduisent sélectivement le groupe oxo fixé sur le noyau, par exemple des borohydrures de métaux alcalins ou alcalino-terreux, et en particulier, le borohydure de sodium. Des solvants particulièrement appropriés sont les alkanols inférieurs, notamment le méthanol. De préférence, on maintient la température au voisinage du point de congélation.

Effectuée ensuite, la déshydratation de l'alcool de formule (III B) obtenu se déroule particulièrement facilement si l'on transforme d'abord cet alcool, par traitement par un halogénure de méthanesulfonyle, par exemple par du chlorure de méthanesulfonyle, en présence d'une amine, par exemple de collidine, en le mésylate correspondant de formule (III B) et si l'on élimine de celui-ci l'acide méthanesulfonique par traitement à chaud par un acide, de préférence par l'acquisition, à environ 65°C, d'une solution à 5% d'anhydride sulfureux dans du diméthylformamide.

Ensuite, on déshydrogène le composé intermédiairement formé, de formule générale



IIIC

30

dans laquelle R₇ a la signification précitée, par traitement par un oxydant dans un solvant à la température ambiante, de préférence par

35

l'action de la 2,3-dichloro-dicyano-benzoquinone dans du dioxane, pour former le produit final désiré, c'est-à-dire le composé de formule (IA) dans laquelle R'_2 représente un atome d'hydrogène.

5 L'éthérification de l'énol de formule (IIIA) en équilibre avec la cétone de formule (III) et la déshydrogénéation de l'éther ainsi formé, mentionnées ci-dessus, s'effectuent avantageusement de la manière suivante : On fait d'abord réagir l'énol avec un agent d'alkylation, par exemple avec un orthoformiate d'alkyle tel que l'orthoformiate de méthyle, en présence d'une faible quantité, agissant catalytiquement, d'un acide halogénohydrique, tel que l'acide chlorhydrique, ou d'un autre acide minéral, tel que l'acide sulfurique, et en traitant ensuite l'éther alkylique intermédiairement formé par un oxydant, par exemple par du bioxyde de manganèse, mais en particulier par de l'oxygène ou un gaz en contenant, tel que l'air, à la température ambiante, pour obtenir finalement un composé de formule (IA) dans laquelle R'_2 représente un groupe alcoxy inférieur.

10 Les composés de formule (IV) utilisés comme matières premières dans la seconde variante du procédé sont, eux aussi, des composés nouveaux.

15 20 Ces composés de formule (IV) dans laquelle A représente un groupe acétyle et R_1 et R_2 représentent de l'hydrogène (cétones de formule IV A) peuvent être obtenus par exemple en soumettant à une réaction d'acylation un indane substitué et correspondant, dans le noyau cyclopentène, au composé final désiré de formule (I), ou un tétrahydronaphtalène substitué et correspondant, dans le noyau cyclohexène, à ce composé de formule (I). On peut y parvenir par exemple en acylant le dérivé d'indane ou de tétrahydronaphtalène en présence d'un acide de Lewis.

25 30 Comme agents d'acylation, on préfère les halogénures d'acétyle et, par exemple, le chlorure d'acétyle. Des acides de Lewis appropriés sont en particulier les halogénures d'aluminium tels que le trichlorure d'aluminium. On effectue avantageusement la réaction dans un solvant, tel que le nitrobenzène ou un hydrocarbure chloré, par exemple le chlorure de méthylène. La température de réaction doit être comprise entre environ zéro et 5°C.

35 Conformément à l'invention, on condense la cétone de formule (IV A) ainsi obtenue et dans laquelle R_1 et R_2 représentent de

l'hydrogène avec un phosphonate de formule (V) dans laquelle B représente un groupe dialcoxyphosphinylméthyle, pour former un composé de formule (I) dans laquelle R_1 et R_2 représentent de l'hydrogène.

Les sels de phosphonium de formule (IV) dans laquelle A représente un groupe 1-(triarylphosphonium)-éthyle et qui sont nécessaires pour la condensation avec un aldéhyde de formule (V) dans laquelle B représente un groupe formyle peuvent être préparés par exemple de la manière suivante :

Entre environ 0° et 5°C et au moyen d'un hydrure métallique complexe, par exemple au moyen de borohydrure de sodium dans un alcool ou au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium dans un éther tel que du tétrahydrofurane ou du dioxane, on réduit en l'alcool correspondant la cétone précédemment obtenue, de formule (IV A) dans laquelle R_1 et R_2 représentent de l'hydrogène. En présence d'une amine telle que la pyridine et au moyen de l'un des agents d'halogénéation usuels, par exemple d'oxychlorure de phosphore ou de tribromure de phosphore, on halogène ensuite l'alcool obtenu. On fait ensuite réagir l'halogénure ainsi obtenu avec une triarylphosphine dans un solvant, plus particulièrement avec de la triphénylphosphine dans du toluène ou du xylène, pour obtenir le sel de phosphonium de formule (IV) désiré.

Les cétones et sels de phosphonium de formule (IV) dans laquelle les substituants R_1 et R_2 du noyau aromatique de l'indane ou du tétrahydronaphtalène sont des groupes alcoxy ou des atomes d'halogène peuvent être préparés par exemple en transformant le phénol correspondant, de manière connue en soi, par traitement par un agent d'alkylation, par exemple par réaction avec un halogénure d'alkyle inférieur ou avec un alcanol inférieur en présence d'un produit acide, en le dérivé alcoxy correspondant de formule (IV).

On peut par exemple obtenir les phénols précités en opérant de la manière suivante :

On nitre la méthylcétone de formule (IV A), non substituée sur le noyau aromatique, par traitement avec un mélange d'acide nitrique concentré et d'acide sulfurique concentré. On réduit en groupe amino, de manière connue en soi, par exemple par hydrogénéation catalytique au moyen de nickel de Raney, le groupe nitro fixé de préférence en position ortho par rapport au groupe acétyle et, par l'intermédiaire du sel de diazonium, on transforme, de manière connue, ce

groupe amino en groupe hydroxy.

Si l'on traite à chaud, par un halogénure cuivreux, le sel de diazonium préparé à partir de l'amine, on obtient le dérivé halogéné correspondant de la cétoïne de formule (IV A). En renouvelant le 5 traitement par le mélange sulfonitrique du dérivé halogéné obtenu, on parvient à introduire un groupe nitro en position méta par rapport au groupe acétyle et l'on peut également, comme décrit ci-dessus, remplacer ce groupe nitro par un groupe hydroxy ou par un atome d'halogène. En transformant le groupe hydroxy en groupe alcoxy, on obtient, 10 suivant ce que l'on désire, des dérivés homo ou hétérosubstitués de la cétoïne initiale de formule (IV A).

Si on le désire, on peut éliminer de nouveau, par réduction de manière connue en soi, un atome d'halogène sur le noyau aromatique.

Les partenaires de condensation de formule générale (V) sont 15 composés connus.

Suivant l'invention, on fait réagir, suivant Wittig, des sels de phosphonium de formule (IV) avec des aldéhydes de formule (V) ou, suivant Horner, des cétones de formule (IV A) avec des phosphonates de formule (V).

On effectue la réaction de Wittig de manière connue en soi, 20 en présence d'un agent fixateur d'acide, par exemple en présence d'une base forte telle que le butyllithium, l'hydrure de sodium ou le sel de sodium du diméthylsulfoxyde, éventuellement dans un solvant, par exemple dans un éther tel que l'éther éthylique ou le tétrahydrofurane ou dans un hydrocarbure aromatique tel que le benzène, dans un intervalle de température compris entre la température ambiante et le 25 point d'ébullition du mélange de réaction.

On effectue également la réaction de Horner de manière connue en soi, en présence d'une base et, de préférence, en présence d'un solvant organique inerte, par exemple en présence d'hydrure de sodium dans du benzène, du toluène, du diméthylformamide, du tétrahydrofurane, du dioxane ou un 1,2-diméthoxyalcan, ou en présence d'un alcoolate de sodium dans un alcool, par exemple de méthylate de sodium dans du méthanol, dans un intervalle de température compris entre 0°C 30 et le point d'ébullition du mélange de réaction.

Les réactions précitées peuvent également être effectuées

in situ, c'est-à-dire sans isoler le sel de phosphonium ou le phosphonate concernés.

Un acide carboxylique de formule (I) peut être transformé en le chlorure d'acide correspondant de manière connue en soi, par exemple par traitement par du chlorure de thionyle, de préférence dans de la pyridine, ou par traitement par du trichlorure de phosphore dans du toluène et ce chlorure d'acide peut être transformé en ester par réaction avec un alcool ou en amide par réaction avec une amine.

Un ester carboxylique de formule (I) peut être hydrolysé de manière connue en soi, par exemple par traitement avec des alcalis, en particulier par traitement avec des solutions hydroalcooliques de soude ou de potasse caustique, dans un intervalle de température compris entre la température ambiante et le point d'ébullition du mélange de réaction. On peut ensuite former l'amide soit par l'intermédiaire d'un halogénure d'acide, soit, comme décrit ci-après, directement.

On peut par exemple transformer directement en l'amide correspondant un ester carboxylique de formule (I) par traitement avec de l'amidure de lithium. On fait réagir avantageusement à la température ambiante l'amidure de lithium avec l'ester en question.

Un acide carboxylique ou un ester carboxylique de formule (I) peuvent être, de manière connue en soi, réduits en l'alcool de formule (I) correspondant. On effectue avantageusement cette réduction au moyen d'un hydrure métallique ou d'un hydrure d'alkyl-métal dans un solvant inert. Des hydrures métalliques qui se sont révélés appropriés sont surtout des hydrures métalliques mixtes, tels que l'hydrure de lithium et d'aluminium ou l'hydrure de bis-(méthoxy-éthylènoxy)-sodium et d'aluminium. Comme solvants, on peut utiliser notamment l'éther, le tétrahydrofurane ou le dioxanne si l'on utilise l'hydrure de lithium et d'aluminium et, d'autre part, l'éther, l'hexane, le benzène ou le toluène si l'on utilise l'hydrure de diisobutylaluminium ou l'hydrure de bis-(méthoxy-éthylènoxy)-sodium et d'aluminium.

On peut éthérifier un alcool de formule (I) par exemple par un halogénure d'alkyle, tel que l'iodure d'éthyle, en présence d'une base, de préférence en présence d'hydrure de sodium, dans un solvant organique tel que le dioxanne, le tétrahydrofurane, le 1,2-

diméthoxy-éthane ou le diméthylformamide, ou encore en présence d'un alcoolate de métal alcalin dans un alcool, dans un intervalle de température compris entre 0°C et la température ambiante.

On peut aussi estérifier un alcool de formule (I) par traitement par un halogénure d'alcanoyle ou un anhydride, avantageusement en présence d'une base, par exemple en présence de pyridine ou de triéthylamine, dans un intervalle de température compris entre la température ambiante et le point d'ébullition du mélange de réaction.

Avec des bases, en particulier avec les hydroxydes de métaux alcalins et, de préférence, avec de l'hydroxyde de sodium ou de l'hydroxyde de potassium, un acide carboxylique de formule (I) forme des sels.

Les composés de formule (I) peuvent se présenter sous la forme de mélanges cis/trans qui peuvent être, si on le désire, séparés de manière connue en les composants cis et trans ou isomérisés en les composés tout trans.

Ces composés de formule (I) sont doués de propriétés thérapeutiques. On peut les utiliser pour le traitement thérapeutique topique et systémique de néoplasies bénignes et malignes, de lésions prémalignes et, aussi, pour la prophylaxie systémique et topique de ces affections.

Ils conviennent également à la thérapie topique et systémique de l'acné, du psoriasis et d'autres dermatoses se produisant avec une kératinisation accrue ou pathologiquement modifiée, ainsi qu'au traitement des affections dermatologiques inflammatoires et allergiques. On peut en outre utiliser les composés de formule (I) pour combattre les affections des muqueuses avec des altérations inflammatoires, dégénératives ou métaplastiques.

Les nouveaux composés suivant l'invention se distinguent en particulier par le fait qu'ils sont efficaces en des quantités extrêmement faibles.

A une dose journalière de 1 mg/kg, on observe chez l'animal au bout de 14 jours (au total, 10 jours d'application), les premiers symptômes d'une hypervitaminose A qui se manifeste par des fractures osseuses sans que se produisent une perte de poids, une chute des

poils ou une desquamation de la peau.

L'action antitumorale des composés suivant l'invention est importante. Dans le test des papillomes, on observe une régression des tumeurs induites par le diméthylbenzanthracène et l'huile de croton. En l'espace de deux semaines et en cas d'administration par voie intrapéritonéale de tout trans-7-(3,3-diméthyl-7-méthoxy-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle, les diamètres des papillomes régressent

- à la dose de 3 mg/kg/semaine, de 64%
- à la dose de 1,5 mg/kg/semaine, de 44%
- à la dose de 0,75 mg/kg/semaine, de 40%

Dans le cas de l'administration par voie orale de tout trans-7-(3,3-diméthyl-7-méthoxy-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle, le diamètre des tumeurs induites régresse, en l'espace de deux semaines (5 doses élémentaires par semaine)

- à la dose de 10 mg (5 x 2 mg)/kg/semaine, de 41%
- à la dose de 2,5 mg (5 x 0,5 mg)/kg/semaine, de 24%

Les composés de formule (I) peuvent être administrés comme médicaments, par exemple sous forme de compositions pharmaceutiques.

Les compositions servant pour l'application systémique peuvent être préparées par exemple en incorporant, à des supports solides ou liquides, non toxiques et en eux-mêmes usuels dans de telles compositions, comme substance active, un composé de formule (I). Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie entérale ou par voie parentérale. Des compositions appropriées à l'administration par voie entérale sont par exemple présentées sous forme de comprimés, de capsules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions ou de suppositoires. Des compositions appropriées à l'administration par voie parentérale sont celles présentées sous forme de solutions pour perfusion ou pour injection.

Les doses auxquelles sont administrés les composés suivant l'invention peuvent varier suivant le mode et la voie d'administration et suivant les besoins des malades.

Les composés suivant l'invention peuvent être administrés en des quantités d'environ 0,01 à environ 5 mg par jour, en une ou plusieurs prises. Des capsules d'une teneur d'environ 0,1 mg à environ 1,0 mg de substance active constituent un mode d'administration préféré.

Les compositions pharmaceutiques peuvent contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement actifs. Des comprimés ou des granules peuvent contenir par exemple toute une série de liants, de charges, d'excipients ou de diluants. Les compositions liquides peuvent être par exemple sous forme d'une solution stérile, miscible à l'eau. En plus de la substance active, les capsules peuvent aussi contenir une charge ou un épaississant. De plus, les compositions peuvent contenir des additifs d'amélioration du goût, des substances habituellement utilisées comme conservateurs, stabilisants, humidifiants et émulsionnants, ainsi que des sels pour modifier la pression osmotique, des tampons et d'autres additifs.

Les supports et diluants précités peuvent être constitués par des substances organiques ou minérales, par exemple par de l'eau, de la gélatine, du lactose, de l'amidon, du stéarate de magnésium, du talc, de la gomme arabique, des polyalkylèneglycols, etc., la condition étant que toutes les substances auxiliaires utilisées dans la préparation des compositions soient non toxiques.

Pour l'application topique, on utilise avantageusement les composés suivant l'invention sous forme d'onguents, de solutions, de crèmes, de lotions, de compositions en emballage aérosol, de suspensions, etc. On préfère les onguents, les crèmes et les solutions. Ces compositions pour l'application topique peuvent être préparées en mélangeant un composé suivant l'invention, en tant que substance active, à des supports usuels, solides ou liquides, non toxiques, inertes et appropriés à ce mode d'application.

Pour cette application topique, les produits convenant le mieux sont des solutions à environ 0,01 à environ 0,3%, de préférence à 0,02 à 0,1% de substance active, et des onguents ou crèmes à environ 0,05 à environ 5%, de préférence à environ 0,05 à environ 1% de substance active.

On peut éventuellement incorporer aux compositions un anti-oxygène, par exemple du tocophérol, de la N-méthyl-gamma-tocophéramine, du butylhydroxyanisole ou du butylhydroxytoluène.

Exemple A

Préparation d'une charge pour capsules de composition suivante :

- tout trans-7-(3,3-diméthyl-7-méthoxy-5-indanyl)-	
3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle	0,1 mg
- mélange de cires	50,5 mg
- huile végétale	98,9 mg
5 - sel trisodique de l'acide éthylènediamine-tétracétique	<u>0,5 mg</u>
- poids de chaque capsule	150 mg
- teneur en substance active d'une capsule	0,1 mg

10 Exemple B

Préparation d'un onguent à 0,1% de substance active et de composition suivante :

- tout trans-7-(3,3-diméthyl-7-méthoxy-5-indanyl)-	0,1 g
3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle	
15 - alcool cétylique	2,7 g
- lanoline	6,0 g
- vaseline	15,0 g
- eau distillée	q.s.p. 100,0 g

20 Exemple 1

Dans 80 ml d'éther absolu, on met en suspension 21,7 g de bromure de T-(1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl)-éthylT-triphenyl-phosphonium et l'on ajoute goutte à goutte à cette suspension, sous atmosphère de gaz inerte, 20 ml d'une solution bimolaire de n-butyllithium. On maintient la température intérieure au-dessous de 30°C en refroidissant légèrement. On agite pendant quatre heures, à la température ambiante, la solution rouge foncé ainsi obtenue, puis on refroidit à 0°C et l'on ajoute goutte à goutte 6,4 g de 5-formyl-3-méthyl-penta-2,4-diènecarboxylate d'éthyle en solution dans 40 ml d'éther absolu. On brasse le mélange de réaction pendant quinze heures à la température ambiante, puis on l'introduit dans 200 ml d'eau et l'on extrait avec de l'hexane. On épouse cet extrait par agitation à trois reprises avec un mélange de méthanol et d'eau, on sèche sur du sulfate de sodium et l'on concentre par évaporation sous pression réduite. On purifie le produit restant par adsorption sur gel de silice (agent d'élution : hexane/éther 19:1). Le tout trans-7-(1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-

2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle obtenu à partir du produit d'élution fond à 64-65°C après recristallisation dans un mélange hexane/éther.

5 On peut préparer par exemple de la manière suivante le bromure de β -(1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl)-éthyl7-triphenyl-phosphonium utilisé comme matière première :

On dissout 87,8 g de chlorure d'acétyle dans 240 ml de nitrobenzène. On introduit alors dans cette solution, par portions successives, 149,2 g de chlorure d'aluminium. On refroidit le mélange à 0°-5°C et l'on y ajoute alors goutte à goutte, en refroidissant énergiquement, une solution de 195,0 g de 1,1,3,3-tétraméthylindane dans 360 ml de nitrobenzène. La température ne doit pas dépasser 5°C. On brasse le mélange de réaction pendant quinze heures à 0°C puis on le verse dans 3 l d'un mélange de glace et d'eau et on extrait avec de l'éther. On lave cet extract à deux reprises avec une solution 2n d'hydroxyde de sodium puis à deux reprises avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur du sulfate de sodium et l'on concentre ensuite sous le vide d'une trompe à eau puis, pour l'élimination du nitrobenzène, sous vide poussé. La 1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl-méthylcétone reste sous forme d'un produit huileux bouillant à 100-103°C sous 0,5 mm de Hg.

A 2,66 g d'hydrure de lithium et d'aluminium, on ajoute 40 ml d'éther absolu. En refroidissant à 0°-5°C, on ajoute goutte à goutte, en l'espace de 30 minutes, 26 g de 1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl-méthylcétone. Après 30 autres minutes, on ajoute avec précaution à ce mélange 25 ml d'une solution saturée de sulfate de sodium. On filtre la solution de réaction. On lave le filtrat une fois avec une solution normale d'hydroxyde de sodium et deux fois avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur du sulfate de sodium et, pour éliminer le solvant, on évapore à sec sous pression réduite. Il reste un produit huileux, constitué par l' α ,1,1,3,3-pentaméthyl-5-indane-méthanol, composé qui se révèle homogène par chromatographie en couche mince (agent d'élution:mélange 80:20 d'hexane et d'éther) et que l'on traite directement de la manière suivante :

35 On dissout 24,0 g d' α ,1,1,3,3-pentaméthyl-5-indane-méthanol dans 20 ml d'éther absolu et 100 ml d'hexane absolu. Après addition de 2 gouttes de pyridine et à 0°-5°C, on ajoute goutte à goutte

te à la solution, en l'espace de 30 minutes, 16,2 g de tribromure de phosphore dissous dans 80 ml d'hexane absolu. On agite pendant encore une heure à 0°-5°C le mélange de réaction puis on le verse dans un mélange de glace et d'eau et on l'épuise par extraction avec de l'éther.

5 On lave deux fois l'extrait avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et deux fois avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur du sulfate de sodium et, pour éliminer le solvant, on évapore à sec sous pression réduite. Le produit restant, huileux, est le 5-(1-brométhyl)-1,1,3,3-tétraméthyl-indane, composé qui se révèle 10 homogène lors de la chromatographie en couche mince (agent de développement:mélange 95:5 d'hexane et d'éther) et que l'on traite directement de la manière suivante :

On dissout 26,3 g de triphénylphosphine dans 120 ml de xylène. On ajoute à cette solution 30,9 g de 5-(1-brométhyl)-1,1,3,3-tétraméthyl-indane dissous dans 60 ml de xylène. En agitant, on chauffe le mélange à 100°C et on le maintient pendant douze heures à cette température. On obtient sous forme d'une huile épaisse, cristallisant après inoculation, le bromure de 1-(1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl)-éthyl-triphénylphosphonium qui fond à 151-156°C après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et de toluène (les cristaux contiennent 0,3 équivalent de toluène).

Exemple 2

Dans 7 ml de diméthylformamide, on dissout 2,2 g de 1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl-méthylcétone et 2,6 g de 3-méthyl-6-(diéthoxyphosphinyl)-2,4-hexadiènecarboxylate d'éthyle. A cette solution, on ajoute goutte à goutte, sous atmosphère d'argon, en agitant à la température ambiante, une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 0,3 g de sodium et de 7 ml d'éthanol et l'on agite ensuite pendant dix-huit heures à 70°C. On introduit alors le mélange de réaction dans un mélange de glace et d'eau et l'on extrait avec de l'éther. On lave cet extract avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur du sulfate de sodium et l'on évapore à sec sous pression réduite. Il reste une huile de couleur foncée, constituée par le tout trans-7-(1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle que l'on purifie par adsorption sur gel de silice (agent d'élution: mélange 9:1 d'hexane et d'éther). Cet ester fond à 64-65°C après recristallisation dans un mélange d'hexane et d'éther.

Exemple 3

Dans 200 ml d'éthanol à 50°C, on dissout 18,9 g du tout trans-7-(1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle (composé de l'exemple 1) et, en agitant, on ajoute goutte à goutte une solution de 12 g d'hydroxyde de potassium dans 50 ml d'eau. On brasse le mélange à 50°C pendant vingt-quatre heures, puis on refroidit, on verse dans un mélange de glace et d'eau, on acidifie à pH 2 avec de l'acide sulfurique 3 n et on extrait à deux reprises avec du chlorure de méthylène. On lave les deux extraits réunis avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur du sulfate de sodium anhydre et l'on évapore à sec sous pression réduite. Le produit restant, c'est-à-dire l'acide tout trans-7-(1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylique fond à 216-217°C après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'hexane.

Exemple 4

Dans une suspension de 2 g d'acide tout trans-7-(1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylique dans 25 ml de toluène, on introduit, sous atmosphère d'argon, 0,4 g de trichlorure de phosphore. On agite le mélange à la température ambiante et il se forme peu à peu une solution limpide. Au bout de dix-huit heures, on décante pour séparer l'acide phosphoreux formé. Sous atmosphère d'argon et à une température comprise entre zéro et 10°C, on introduit goutte à goutte la solution jaune, limpide, du chlorure d'acide formé dans une solution de 3 ml de monoéthylamine dans 40 ml de chlorure de méthylène. On continue d'agiter le mélange pendant une heure à la température ambiante, puis on l'introduit dans une solution saturée de chlorure de sodium et on extrait deux fois avec du chlorure de méthylène. On lave l'extrait avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur du sulfate de sodium anhydre et l'on évapore à sec sous pression réduite. Le produit restant, c'est-à-dire le tout trans-7-(1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-monoéthylamide, fond à 164-165°C après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'hexane.

Exemple 5

De manière analogue au mode opératoire décrit dans l'exemple 1, on peut obtenir, à partir du bromure de Li^+ - $(6\text{-méthoxy-1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl})\text{-éthyl}_7\text{-triphenylphosphonium}$ et du 5-formyl-3-méthyl-penta-2,4-diène-carboxylate d'éthyle, le tout trans-7-(6-métho-

xy-1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle, fondant à 109-110°C.

Le bromure de 1-(6-méthoxy-1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl)-éthyl7-triphénylphosphonium peut être obtenu, de manière analogue à celle décrite dans l'exemple 1, à partir du 1,1,3,3-tétraméthyl-5-méthoxy-indane, en passant par l'intermédiaire de la (7-méthoxy-1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl)-méthylcétone, du 7-méthoxy-alpha,1,1,3,3-penta-méthyl-5-indane-méthanol et du 5-(1-brométhyl)-7-méthoxy-1,1,3,3-tétraméthyl-indane.

On peut préparer le 1,1,3,3-tétraméthyl-5-méthoxy-indane à partir du 1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanol, composé connu, en procédant de la manière suivante :

On dissout 56,3 g de 1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanol dans 600 ml de méthyléthylcétone. On ajoute à cette solution 80 g de carbonate de potassium solide, on chauffe à 40°C après addition de 200 ml d'iode de méthyle et l'on agite pendant 24 heures. On verse ensuite le mélange de réaction dans un mélange de glace et d'eau et on extrait avec de l'éther. On lave l'extrait à trois reprises avec une solution 5 n d'hydroxyde de sodium et à trois reprises avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur du sulfate de sodium et l'on évapore à sec sous pression réduite. On poursuit alors directement le traitement du produit restant, huile jaunâtre constituée par le 1,1,3,3-tétraméthyl-5-méthoxy-indane, composé qui se révèle être homogène lors de la chromatographie en couche mince (agent de développement:hexane).

Exemple 6

A 5,0 g de tout trans-7-(4,5,6,7-tétrahydro-3,3-diméthyl-7-oxo-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle, dissous dans 50 ml de méthanol, on ajoute par portions successives, à 0°-5°C, 1,1 g de borohydrure de sodium. Cette addition terminée, on brasse le mélange pendant encore une heure à la température ambiante, puis on le verse dans un mélange de glace et d'eau. On extrait plusieurs fois avec du chlorure de méthylène la solution faiblement acidifiée par de l'acide chlorhydrique dilué. On réunit ces extraits, on lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur du sulfate de sodium et, pour éliminer le solvant, on évapore à sec. Il reste un produit huileux jaune, le tout trans-7-(4,5,6,7-tétrahydro-3,3-diméthyl-7-hydroxy-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle,

composé qui se révèle être homogène lors de la chromatographie en couche mince (agent de développement:mélange 4:1 d'hexane et d'éther) et dont on poursuit directement la transformation.

On dissout 4,7 g de ce tout trans-7-(4,5,6,7-tétrahydro-3,3-diméthyl-7-hydroxy-5-indanyl)-3-méthyl-octa(2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle dans 34 ml de diméthylformamide. On ajoute d'abord à cette solution 4,8 g de chlorure de méthanesulfonyle, puis 12 ml de collidine (sym). La solution s'échauffe jusqu'à 30°C, on la refroidit à 10°C et on y ajoute 2 ml d'une solution à 5% d'anhydride sulfureux dans du diméthylformamide. Après chauffage pendant trois heures à 65°C on introduit le mélange de réaction dans un mélange de glace et d'eau et, après acidification par de l'acide chlorhydrique dilué, on extrait à deux reprises avec de l'éther. On réunit les deux extraits qu'on lave alors avec une solution de carbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium et l'on séche sur du sulfate de sodium. Après l'élimination du solvant, il reste une huile foncée que l'on purifie par adsorption sur gel de silice (agent d'élution:mélange 20:1 d'hexane et d'éther). On obtient ainsi, sous forme d'une huile jaunâtre, le tout trans-7-(4,5-dihydro-3,3-diméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle dont on poursuit directement la transformation.

On dissout 2,7 g de ce tout trans-7-(4,5-dihydro-3,3-diméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle dans 35 ml de dioxanne. A cette solution et à l'abri de la lumière, on ajoute 1,8 g de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ). On agite le mélange de réaction pendant douze heures à la température ambiante, puis on filtre. On reprend le filtrat par de l'éther, on lave une fois avec une solution de bisulfite de sodium et deux fois avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis on séche sur du sulfate de sodium et l'on concentre sous pression réduite. On purifie le produit restant de couleur foncée, par adsorption sur gel de silice (agent d'élution: mélange 19:1 d'hexane et d'éther). Le tout trans-7-(3,3-diméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle est une huile jaune. Point d'ébullition (tube à boules): 230°C sous 0,08 mm Hg.
UV : 342 nm/ε = 31500.

Le tout trans-7-(4,5,6,7-tétrahydro-3,3-diméthyl-7-oxo-5-

indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle utilisé comme matière première peut être préparé de la manière suivante :

Sous atmosphère d'azote et après addition de 500 ml de diméthylformamide, on introduit 154 g de tout trans-9-(2-acétyl-5,5-diméthyl-1-cyclopentène-1-yl)-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraène-1-carboxylate d'éthyle dans un mélange de 111 g de triéthylamine et de 60 g de triméthylchlorosilane. On chauffe le mélange à 150°C, ce qui entraîne la formation d'une solution limpide. Soumis à une chromatographie en couche mince, un échantillon prélevé au bout de cinq heures ne contient pratiquement plus d'éduct. Après refroidissement du mélange de réaction et addition d'éther et d'eau, on le verse sur un mélange de glace et d'eau. Après lavage de l'extrait éthéré avec de l'acide chlorhydrique dilué, puis avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et enfin avec une solution saturée de chlorure de sodium, on le sèche sur du sulfate de sodium et l'on évapore à sec pour éliminer le solvant. Il reste un produit huileux constitué par le tout trans-7-(4,5,6,7-tétrahydro-3,3-diméthyl-7-oxo-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle. Après cristallisation dans un mélange d'éther et d'hexane, ce composé fond à 86-88°C.

Exemple 7

On dissout 7,0 g de tout trans-7-(4,5,6,7-tétrahydro-3,3-diméthyl-7-oxo-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle (exemple 6) dans 50 ml d'orthoformiate de méthyle. On ajoute ensuite à cette solution 30 gouttes d'acide sulfurique concentré et, avec admission d'air, on agite pendant 36 heures à la température ambiante. On introduit le mélange de réaction, de couleur foncée, dans un mélange de glace et d'une solution de bicarbonate de sodium et l'on extrait par deux fois avec de l'éther. On réunit les extraits ainsi obtenus, on lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur du sulfate de sodium et l'on concentre sous pression réduite. On purifie l'huile jaunâtre restante, constituée par le tout trans-7-(3,3-diméthyl-7-méthoxy-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle, par adsorption sur gel de silice (agent d'élution:mélange 1:19 d'éther et d'hexane). UV : 348 nm/ ϵ = 33 000.

Exemple 8

En procédant suivant un mode opératoire analogue à celui dé-

crit dans l'exemple 1, on peut obtenir, à partir du bromure de $\text{I}-(5,6,7,8\text{-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl})\text{-éthyl}_7\text{-triphenylphosphonium}$ et du 5-formyl-3-méthyl-penta-2,4-diène-carboxylate d'éthyle, le tout trans-7-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle. $F = 103\text{-}104^\circ\text{C}$.

Le bromure de $\text{I}-(5,6,7,8\text{-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl})\text{-éthyl}_7\text{-triphenylphosphonium}$ utilisé comme matière première peut être obtenu, de manière analogue à celle décrite dans l'exemple 1, à partir du 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène et par l'intermédiaire de la (5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-méthyl-cétone, du 5,6,7,8-tétrahydro-alpha,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtalène-méthanol et du 2-(brométhyl)-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène.

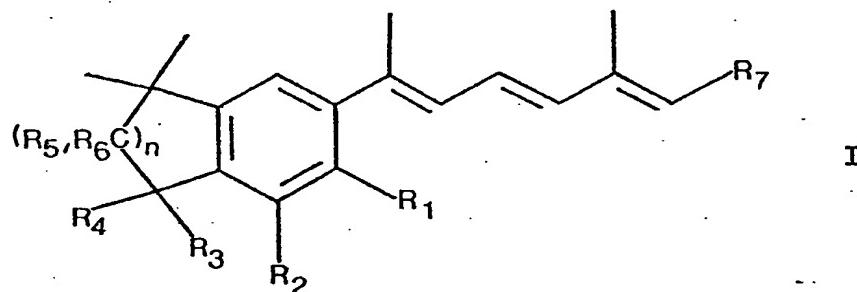
Exemple 9

Suivant un mode opératoire analogue à celui décrit dans l'exemple 1, on peut obtenir, à partir du bromure de $\text{I}-(3\text{-méthoxy-5,6,7,8\text{-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl})\text{-éthyl}_7\text{-triphenylphosphonium}$ et du 5-formyl-3-méthyl-penta-2,4-diène-carboxylate d'éthyle, le tout trans-7-(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle, composé fondant à $103\text{-}104^\circ\text{C}$.

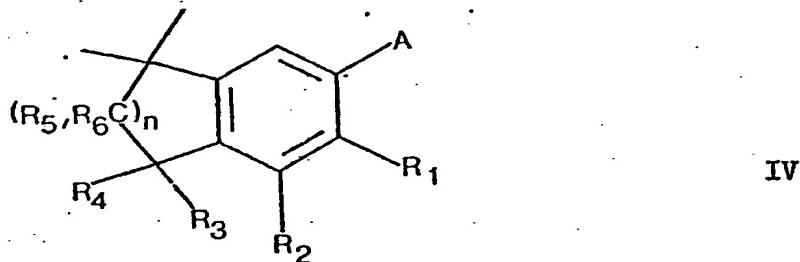
Le bromure de $\text{I}-(3\text{-méthoxy-5,6,7,8\text{-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl})\text{-éthyl}_7\text{-triphenylphosphonium}$ utilisé comme matière première peut être obtenu, de manière analogue à celle décrite dans l'exemple 1, à partir du 3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène par l'intermédiaire de la 3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-méthyl-cétone, du 3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène-méthanol et du 2-(1-brométhyl)-3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène.

REVENDICATIONS

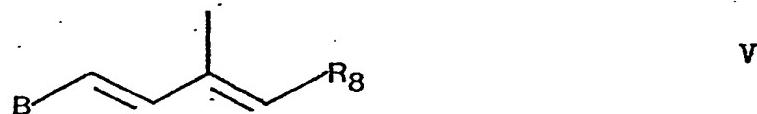
1- Procédé de préparation de nouveaux composés polyéniques de formule générale



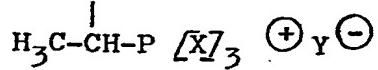
dans laquelle R_1 et R_2 représentent de l'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur ou un halogène, R_3 , R_4 , R_5 et R_6 représentent 5 de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R_7 représente un groupe hydroxyméthyle, alcoxyméthyle inférieur, alcanoxyloxy-
méthyle inférieur, carboxyle, alcoxycarbonyle inférieur, mono-
alkylcarbamoyle inférieur ou dialkylcarbamoyle inférieur et n
est égal à 1 ou 2, caractérisé par le fait que l'on fait réagir
10 un composé de formule générale



avec un composé de formule générale

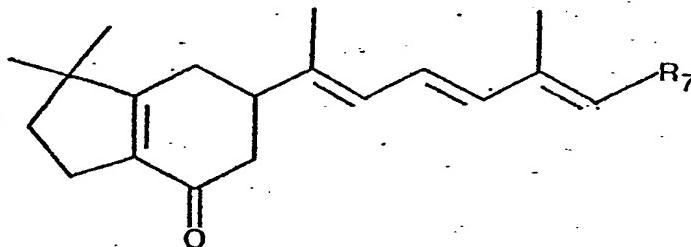


formules dans lesquelles $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ et n ont les significations précitées et où bien A représente un groupe 1-(triarylphosphonium) éthyle de formule



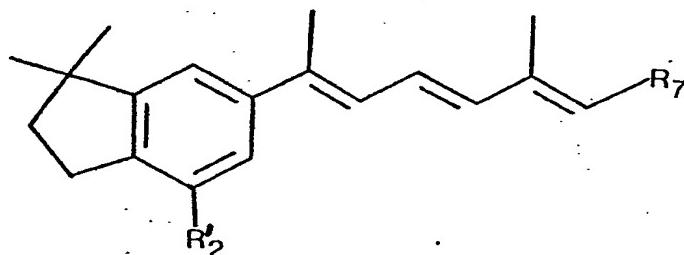
- 5 X désignant un reste aryle et Y^{\ominus} l'anion d'un acide organique ou minéral, et B représente le groupe formyle, ou bien A représente le groupe acétyle et B représente un groupe dialcoxyphosphinylméthyle de formule $-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{P}} \left[\begin{matrix} \text{Z} \\ \text{O} \end{matrix} \right]_2$ dans laquelle Z désigne un groupe
- 10 alcoxy inférieur, R_8 , pour autant que B représente un groupe dialcoxyphosphinylméthyle, représenté un groupe carboxyle, alcoxy-carbonyl inférieur, mono-alkylcarbamoyle inférieur ou dialkylcarbamoyle inférieur et R_8 , pour autant que B représente le groupe formyle, représente en outre un groupe alcoxyméthyle inférieur ou un groupe alcanoyloxyméthyle inférieur.
- 15

2- Procédé de préparation de nouveaux composés polyéniques de formule générale I telle que définie à la revendication 1, caractérisé par le fait que l'on transforme, de manière connue en soi, un composé de formule générale



III

- 20 dans laquelle R_7 a la signification donnée à la revendication 1, en un composé de formule générale

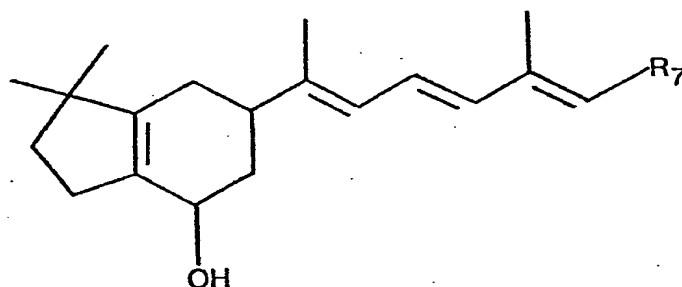


IA

dans laquelle R₂' représente de l'hydrogène ou un groupe alcoxy inférieur et R₇ a la signification précitée.

3- Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé par le fait que l'on transforme un acide carboxylique ainsi obtenu en un ester carboxylique ou en un amide, ou un ester ainsi obtenu en un acide carboxylique, ou l'on réduit en l'alcool correspondant un acide carboxylique ou un ester carboxylique ainsi obtenus et l'on estérifie ou éthérifie éventuellement celui-ci.

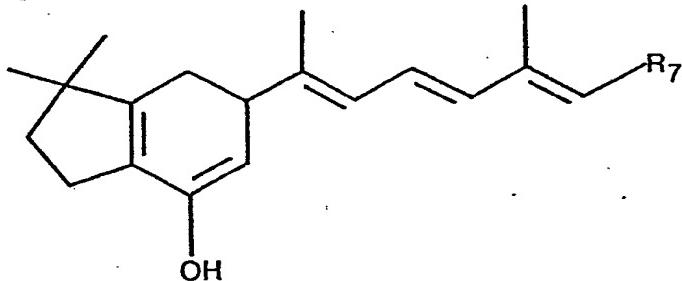
4- Procédé selon la revendication 2, caractérisé par le fait que l'on réduit en un alcool de formule



III B

dans laquelle R₇ a la signification précitée, une cétone de formule (III) par traitement par un borohydrure de métal alcalin ou alcalino-terreux, que l'on déhydrate l'alcool ainsi obtenu et que, par traitement à chaud par de la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, on le déshydrogène en un composé de formule (IA) dans laquelle R₂ représente de l'hydrogène et R₇ a la signification précitée.

5- Procédé suivant la revendication 2, caractérisé par le fait que l'on éthérifie l'énon de formule



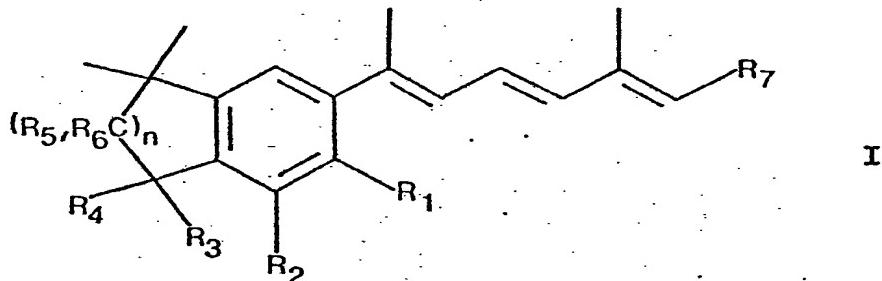
III A

dans laquelle R_7 a la signification précitée, énol se trouvant en équilibre avec la cétone de formule (III) obtenue, et que l'on déshydrogène l'éther ainsi obtenu en un composé de formule (IA) dans laquelle R_2 représente un groupe alcoxy inférieur et R_7 5 représente un groupe alcoxyméthyle inférieur, un groupe alcanoyloxy-méthyle inférieur, un groupe carboxyle, un groupe alcooxy-carbonyle inférieur, un groupe monoalkyl-carbamoyle inférieur ou un groupe dialkyl-carbamoyle inférieur.

10 6- Procédé pour la préparation de compositions pharmaceutiques, caractérisé par le fait que l'on met sous une forme appropriée pour l'administration thérapeutique un composé de formule générale I telle que définie dans la revendication 1.

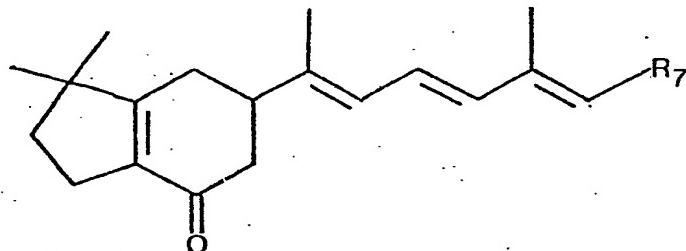
15 7- Composition pharmaceutique caractérisée par le fait qu'elle contient un composé de formule I telle que définie dans la revendication 1.

8- Composés de formule générale



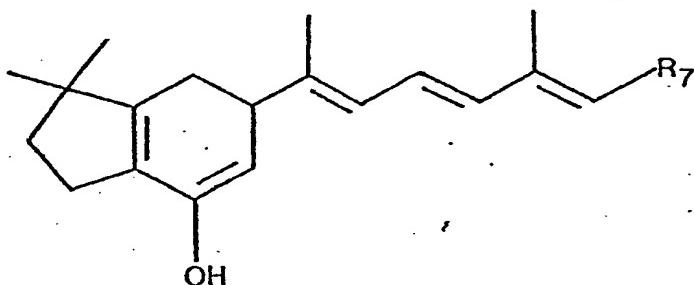
20 dans laquelle R_1 et R_2 représentent de l'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur ou un halogène, R_3 , R_4 , R_5 et R_6 représentent de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R_7 représente un groupe hydroxyméthyle, alcoxyméthyle inférieur, alcanoyloxy-méthyle inférieur, carboxyle, alcooxycarbonyle inférieur, mono-alkylcarbamoyle inférieur ou dialkylcarbamoyle inférieur et n est égal à 1 ou 2, et tels que préparés par le procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3.

25 9- A titre d'intermédiaires de synthèse nécessaires à la mise en oeuvre du procédé selon la revendication 2, les composés de formule générale



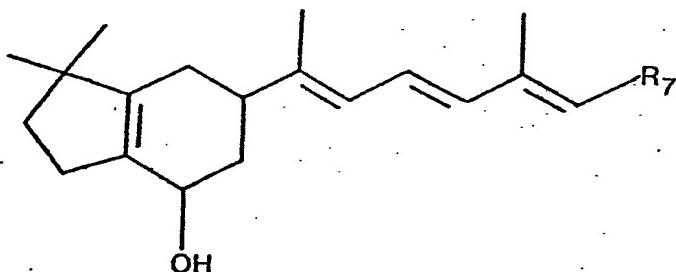
5 dans laquelle R₇ représente un groupe hydroxyméthyle, un groupe alcoxyméthyle inférieur, un groupe alcanoyloxyméthyle inférieur, un groupe carboxyle, un groupe alcoxycarbonyle inférieur, un groupe mono-alkylcarbamoyle inférieur ou un groupe dialkylcarbamoyle inférieur.

10- A titre d'intermédiaires de synthèse nécessaires à la mise en oeuvre du procédé selon la revendication 5, les composés de formule générale



10 dans laquelle R₇ représente un groupe hydroxyméthyle, un groupe alcoxyméthyle inférieur, un groupe alcanoyloxyméthyle inférieur, un groupe carboxyle, un groupe alcoxycarbonyle inférieur, un groupe mono-alkylcarbamoyle inférieur ou un groupe dialkylcarbamoyle inférieur.

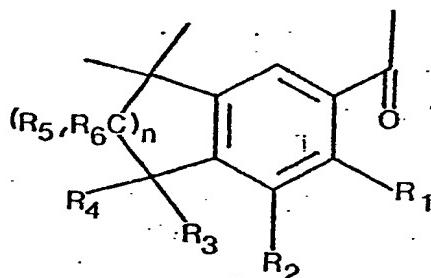
15- A titre d'intermédiaires de synthèse nécessaires à la mise en oeuvre du procédé selon la revendication 4, les composés de formule générale



III B

5 dans laquelle R₇ représente un groupe hydroxyméthyle, un groupe alcoxyméthyle inférieur, un groupe alcanoxyloxyméthyle inférieur, un groupe carboxyle, un groupe alcoxycarbonyle inférieur, un groupe monoalkylcarbamoyle inférieur ou un groupe dialkylcarbamoyle inférieur.

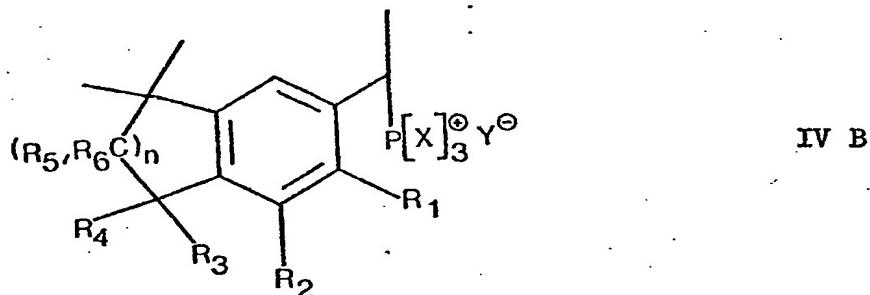
12- A titre d'intermédiaires de synthèse nécessaires à la mise en oeuvre du procédé selon la revendication 1, les composés de formule générale



IV A

10 dans laquelle R₁ et R₂ représentent de l'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur ou un halogène, R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et n est égal à 1 ou 2.

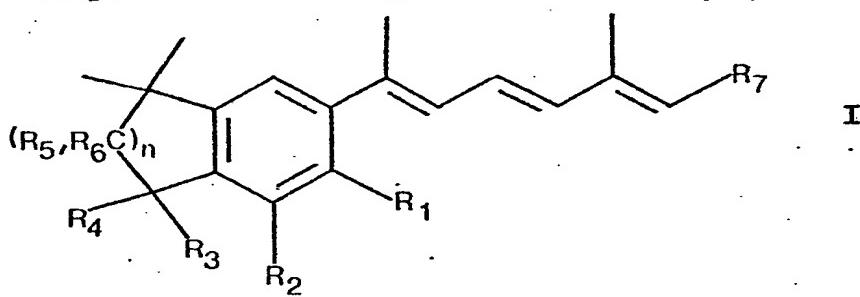
15 13- A titre d'intermédiaires de synthèse nécessaires à la mise en oeuvre du procédé selon la revendication 1, les composés de formule générale



5 dans laquelle R₁ et R₂ représentent de l'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur ou un halogène, R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, X représente un reste aryle, Y représente l'anion d'un acide organique ou minéral et n est égal à 1 ou 2.

14 - Composés de formule générale

10



15 dans laquelle R₁ et R₂ représentent de l'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur ou un halogène, R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R₇ représente un groupe hydroxyméthyle, alcoxyméthyle inférieur, alcanoxyloxyméthyle inférieur, carboxyle, alcoxycarbonyle inférieur, mono-alkylcarbamoyle inférieur ou dialkylcarbamoyle inférieur et n est égal à 1 ou 2.

20 15 - Composés suivant la revendication 14, caractérisés par le fait que R₁ et R₂ représentent de l'hydrogène ou un groupe alcoxy inférieur.

25 16 - Composés suivant la revendication 14 ou la revendication 15, caractérisés par le fait que R₇ représente un groupe alcoxycarbonyle inférieur ou un groupe alkylcarbamoyle inférieur.

17 - Un composé choisi parmi :
le tout trans-7-(1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle ;

l'acide tout trans-7-(1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylique ;

l'éthylamide de l'acide tout trans-7-(1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylique ;

5 le tout trans-7-(6-méthoxy-1,1,3,3-tétraméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle ;

le tout trans-7-(3,3-diméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle ;

10 le tout trans-7-(7-méthoxy-3,3-diméthyl-5-indanyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle ;

le tout trans-7-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle, et

le tout trans-7-(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-octa-2,4,6-triène-1-carboxylate d'éthyle.

15 18 - A titre de médicaments nouveaux, les composés de formule générale I, selon l'une des revendications 14 à 17.

19 - Application des composés de formule I, telle que définie dans la revendication 1, au traitement de néoplasies et d'affections dermatologiques.